

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THESE

N°

15

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Max, Jean VIALAR

Né le 27 Mai 1937, à DUGNY (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1963

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU BROMOMETHYLATE
DE ALPHA-PYRROLIDINO-PROPIONYL-
PHENOTHIAZINE
DANS LES CATARRHES BRONCHIQUES

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Max, Jean VIALAR

Né le 27 mai 1937 à DUGNY (Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU
BROMOMETHYLATE
DE ALPHA-PYRROLIDINO-PROPIONYL-PHENOTHIAZINE
DANS LES CATARRHES BRONCHIQUES

-:-

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1963



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
 BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
 DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
 HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
 LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
 MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
 VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
 LIEVRE (R), QUENU (J), RICHTER (C), SENEQUE (J),
 STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (-Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
{ Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
{ Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- { Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales { Pitié	CORDIER (C)
{ Saint-Antoine	GOSSET (J)
{ Salpêtrière	SICARD (A)
{ Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales (Cochin)	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S. de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (F)
	(pr.s. ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biochimie médicale	{
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	{ PLAS -(F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-LEBARD (G) BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	{ DAUSSET (J) DUHAMEL (G) COUJARD (R)pr.s.ch.
Histologie	{ MAROIS (M) RACADOT (J) BESANÇON (F) CORNET (A) BOYER (J)pr.s.ch.
Hydrologie	{ BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Hygiène	{ BASTIN (R) DUPONT (V)
Maladies infectieuses	{

Médecine légale	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
	(HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(Le LORIER (G)
	(LEVY (J)
	(MORIN (P)
Obstétrique	MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(SENEZE (J)
	(SUREAU (C)
	(THOYER-ROZAT (J)
	(BREGEAT (P)
Ophtalmologie	(DUBOIS (A)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(MEARY (R)
	(POSTEL (M)
	(RAMADIER (J)
	(DEBAIN (J)
Oto-rhino-laryngologie	(PIALOUX (P)
	(GOLVAN (Y)
Parasitologie	(LAPIERRE (J)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CERBONNET (G)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch.)
	(DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GARBAY (M)
	(GARNIER (H)
	(GAUDART-d'ALLAINES
	(Cl.de)
	(GERMAIN (A)
	(LATASTE (J)
	(LEVEQUE (B)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale...	(NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
Pathologie exotique	(THOMERET (G)
	SCHNEIDER (J)
	BENHAMOU (J.P.)
	BERTHAUX (P)
	BOIVIN (P)
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CATINAT (J)
	CHRETIEN (J)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
Pathologie médicale	COURY (C)
	ETIENNE (J.P)
	FREZAL (J)
	FRITEL (D)
	HENNEQUET (A)
	HIMBERT (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	MOREAU (L)
	NICK (J)
	ROYER (P)
	TOURNEUR (R)
	(WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J)
	LEPERCQ (G)
	(MANDE (R)

Pédiatrie-Puériculture

Pharmacologie

Physiologie ..

Physique médicale

Pneumo-phtisiologie

Psychiatrie

Psychiatrie infantile

Rhumatologie

Stomatologie ...

Thérapeutique

Urologie

MOZZICONACCI (P)
POLONOVSKI (C)
ROSSIER (A)
VIALATTE (J)
BOISSIER (J)
LESHAT (P)
BARRES (G)
DANIELS (E)
DANIELS (E)
HARAL m.conf.
HUGELIN (A)
SCHENKEL (J)
SCHENKEL (J)
GOUGEROT (L)m.conf.
pr.s.ch.
GREMY (F.)m.conf.
MILHAUD (G)
PELLERIN (P)
ROUCHAYROL (J.Cl)
TUBLANA (L)m.conf.
KREIS (B)
MEYER (A)
RENAULT (P)
PICHOT (F)
DENIKER (P)
DUCHE (D)
FLAVIGNY (H)
LAPRESLE (J)
DELBARRE (F)
CERNEA (P)
CHAPUT(Mme A)m.c.ag
GRELLET (M)
CHASSAGNE (P)
LAMOTTE (M)
MARCHE (J)
AUVERT (J)
MOULONGUET (A)
QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie

MM.
DEBÉYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	(PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP (P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE (BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE {LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
Bibliothécaires	Mlle DUMAITRE (P) { Mmes CONTET (J), FORGET (F) { Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) { QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

A ma Mère

En humble témoignage d'affection
pour la constante tendresse
qu'ils m'ont toujours témoignée

A ma Soeur

A tous les Miens

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

Hommage de respectueuse
reconnaissance

Aux Médecins Chefs de Service des
Hôpitaux de Castres

A qui nous devons, outre leur
enseignement, une reconnais-
sance profonde pour leurs
conseils

..
A Monsieur le Professeur Jacques LOÉPER

Qui nous accueillit avec
bienveillance dans son
service

Qu'il trouve ici le témoignage
de notre profonde gratitude

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
DU BROMOMETHYLATE
DE α -PYRROLIDINO-PROPIONYL-PHENOTHIAZINE
DANS LES CATARRHES BRONCHIQUES

-:-:-:-:-

P L A N

- Introduction
- Histologie, Physiologie et Physiopathologie de la bronche
- La Propyromazine
 - Propriétés physico-chimiques
 - Propriétés pharmacodynamiques
 - Mécanisme d'action
 - Originalité du produit
- Etude expérimentale en broncho-pneumologie
 - Activité bronchospasmodolytique
 - Etude du tonus bronchique
 - Sécrétion bronchique
 - Activité anti-tussive
 - Discussion et conclusion
- Modalités d'administration
- Etude clinique
 - Nombre d'observations, différentes catégories cliniques, associations médicamenteuses.
 - Voies d'administration, posologie et conduite du traitement
 - Etude des différentes catégories cliniques et résultats.
- Tolérance - Etude suivant la voie d'administration
- Conclusion. Intérêt du produit
 - Ce qu'il apporte de nouveau
 - Sa maniabilité

- 20 -

- Sa tolérance. Sa posologie et ses
voies d'administration.

- Bibliographie.

-:-

INTRODUCTION

-:-

Le catarrhe bronchique est un syndrome connu des anciens auteurs. Les causes en sont multiples, bronchites aiguës et surtout chroniques, obstructions et sténoses bronchiques, dilatation des bronches, asthme, broncholithiase. De plus toutes les affections pulmonaires sont susceptibles de se compliquer d'un syndrome bronchitique. C'est dire la fréquence du catarrhe bronchique qui frappe tous les âges mais surtout les extrêmes, enfants et vieillards, posant par là-même de véritables problèmes sociaux.

Quelle que soit l'étiologie en cause, le schéma pathogénique est presque toujours le même : lésion anatomique ou histologique ; hypersécrétion réflexe trachéo-bronchique ; surinfection, l'un entraînant l'autre. Par les antibiotiques et antiseptiques habituels on n'agit que sur l'infection, sans influencer sur les deux autres processus ; on peut donc préjuger que cette thérapeutique nécessitera un traitement permanent.

Il pouvait donc sembler intéressant d'essayer d'agir sur l'étape contemporaine ou plus souvent antérieure à l'infection, l'hypersécrétion trachéo-bronchique, en espérant par là même rendre l'action des anti-infectieux plus efficace et permettre une rémission plus durable.

Notre étude a porté sur 50 malades, tous traités dans les hôpitaux de Castres. Nous avons utilisé comme anti-sécrétoire, le bromométhylate de Pyrrolidino-propionyl phénothiazine ou propyromazine.

RAPPEL DE L'HISTOLOGIE
LA PHYSIOLOGIE ET LA PHYSIOPATHOLOGIE
DE LA BRONCHE

-:-

HISTOLOGIE

Un épithélium de revêtement, un système glandulaire sécréteur de mucus, une puissante armature fibro-cartilagineuse assurant sa béance, un muscle provoquant sa contraction, tels sont les éléments constitutifs de la bronche.

(POLICARD et GALLY - Les Bronches - Paris 1945 - Masson).

A tous les étages de l'arbre bronchique, depuis la trachée jusqu'aux petites bronches, la paroi bronchique est schématiquement constituée de dedans en dehors par : une muqueuse, une sous-muqueuse, une tunique fibro-cartilagineuse, une adventice ou péribronche.

La muqueuse est constituée par un épithélium cylindrique stratifié dont les couches sont d'autant moins nombreuses que les bronches sont plus périphériques. Deux caractères histologiques sont essentiels :

- d'une part, les cellules superficielles sont munies d'un plateau cilié, mobile, qui constitue l'appareil excréteur du mucus bronchique,

- d'autre part, certaines cellules spécialisées de l'épithélium constituent les cellules caliciformes, véritables glandes unicellulaires élaborant du mucus.

Une membrane élastique puissante (membrane basale interne), puis une couche musculaire faite de fibres lisses doublent l'épithélium à sa face profonde.

La tunique sous-muqueuse est faite d'un tissu cellulaire lâche où cheminent vaisseaux et glandes bronchiques. Ces glandes bronchiques ont une importance physiologique primordiale. Ce sont des glandes en grappe ou tubulo-acineuses, situées entre le muscle et le cartilage. Elles sont d'autant plus abondantes qu'on est plus près de la trachée. Comme les glandes salivaires, les glandes bronchiques sont de deux types. Les unes sont des glandes muqueuses dont les cellules ont un noyau plat périphérique et un cytoplasme réticulé. Les autres sont des glandes séreuses dont les cellules ont un noyau rond central et un cytoplasme granuleux. Il y a de plus des glandes mixtes.

La tunique fibro-cartilagineuse est faite de fragments d'arceaux cartilagineux. Ces arceaux sont continus et semi-annulaires au niveau de la trachée. Ils deviennent d'autant plus fragmentés qu'il s'agit de bronches plus petites. Ils sont alors reliés entre eux par un tissu fibreux.

PHYSIOLOGIE

La fonction essentielle des bronches est de conduire l'air, de l'extérieur jusqu'aux al-

véoles pulmonaires. Mais c'est loin d'être la seule.

- La fonction broncho-motrice est capitale. Physiologiquement, les bronches s'allongent et se dilatent à l'inspiration. Elles se raccourcissent et se rétrécissent à l'expiration. C'est là un phénomène patent pour le bronchoscopiste et dont la disparition est pathologique. Bien plus, les variations du calibre bronchique régissent la ventilation pulmonaire. Quand on respire un aérosol bronchoconstricteur (acétylcholine), l'air courant diminue, tandis que l'air captif augmente. Le coefficient de régénération de l'air alvéolaire baisse donc par la simple diminution du calibre bronchique, sans obstruction vraie.

- La fonction muco-sécrétoire nous apparaît à l'heure actuelle comme une autre fonction essentielle de l'arbre bronchique. Cette fonction consiste dans l'élaboration du mucus par un phénomène sécrétoire intracellulaire et dans son excrétion dans la cavité bronchique, puis vers l'extérieur.

Le mucus est essentiellement constitué par un gluco-protéide très largement **hydraté** : la mucine. Par hydrolyse, la mucine donne de l'acide mucoïtine-sulfurique qui fixe spécialement les colorants métachromatiques (mucicarium) et permet ainsi de déceler histologiquement le mucus.

La propriété essentielle du mucus est de constituer dans l'eau une solution colloïdale très spéciale. De cet état physique dépendent deux qualités importantes qui sont la viscosité et la filamentosité. Elles

permettent au mucus d'agglomérer les poussières de l'atmosphère.

Sorti de la cellule qui l'a sécrété, le mucus constitue un "film" qui tapisse de façon homogène l'épithélium bronchique. Ce "film" est animé d'un mouvement d'ensemble dirigé des petites bronches vers la trachée. Ce mouvement est dû au jeu incessant des cils vibratiles qui propulsent le mucus en un véritable tapis roulant.

La commande nerveuse de la sécrétion bronchique appartient, avant tout, au pneumogastrique. Cependant le sympathique intervient aussi. Il présiderait à la sécrétion d'un mucus plus épais comme pour les glandes salivaires.

Une fois tous les nerfs bronchiques sectionnés, les cellules caliciformes sécrètent encore du mucus sous l'influence d'une irritation locale, comme l'ont montré FLOREY et ses collaborateurs. Il y a donc des réflexes courts qui interviennent dans la sécrétion bronchique.

- Pharmacodynamie : La sécrétion muqueuse est exagérée par la pilocarpine et l'acétylcholine. Elle est freinée par l'atropine et aussi par les sympatholytiques (ergotine et yohimbine). Quant à l'adrénaline, elle freine aussi l'hypersécrétion par l'intermédiaire de la vaso-constriction.

Les notions précédentes expliquent que la sécrétion muqueuse soit influencée par des causes générales comme le déséquilibre vago-sympathique, le choc anaphylactique, ou par des causes locales comme les lésions parié-

tales ou les irritations de la muqueuse. Il y a vraisemblablement des hyposécrétions réflexes déclenchées par des causes impalpables (atmosphériques ou autres). AMEUILLE a pu parler ainsi de réflexes sécrétoires décapités.

Il faut retenir de ce qui précède qu'un coefficient neuro-sécrétoire important intervient dans toute expectoration.

Le rôle physiologique de la sécrétion muqueuse apparaît, en définitive, comme celui d'un écran contre les agressions aériennes. On a dit que le mucus avait un pouvoir bactéricide, mais le fait n'est pas prouvé. Il a surtout une action mécanique, amortissant le choc des particules, atténuant l'effet des variations de température sur la muqueuse bronchique. Enfin, le mucus bronchique contribue à l'entraînement et à l'évacuation des sécrétions pathologiques venues de l'alvéole. Dans cette action il apparaît plus efficace que la toux car celle-ci intervient seulement lorsque sont irritées les zones réflexogènes de la trachée et des grosses bronches.

PHYSIOPATHOLOGIE .

Il faut distinguer dans la physiopathologie des bronches le rôle des lésions anatomiques et celui des troubles fonctionnels.

Les lésions anatomiques interviennent généralement en obstruant les bronches, entraînant en amont des troubles de la ventilation (emphysème obstructif, atélectasie). Le diagnostic de ces lésions organiques a

fait des progrès considérables depuis la bronchographie lipiodolée, et surtout depuis la bronchoscopie.

Parmi les troubles fonctionnels, le plus important semble être l'hypersécrétion bronchique. Cette hypersécrétion se traduit cliniquement par une expectoration. L'analyse clinique de cette expectoration devra être, comme toujours, qualitative et quantitative. Il est inutile d'insister sur une notion universellement admise de nos jours, à savoir les variations d'abondance d'une expectoration. Celle-ci nous renseigne utilement sur l'importance ou le potentiel évolutif des lésions, sur l'existence de rétention ou de vomique. Il y a deux méthodes pour apprécier ce volume quotidien : l'une est classique et consiste à recueillir toutes les expectorations du malade dans un récipient gradué, vidé toutes les 24 heures ; l'autre, préconisée par RIST, est de demander au malade de compter le nombre de ses expectorations dans une journée. Cette méthode a l'avantage d'éliminer les causes d'erreur représentées par l'adjonction salivaire dans le calcul du volume journalier. Elle oblige le malade à une coopération active bénéfique psychologiquement.

L'examen qualitatif des crachats n'a pas moins d'intérêt. Il doit être étudié dans un récipient transparent qui permet d'apprécier l'existence et l'importance des différentes couches. Il est intéressant de noter la proportion des constituants de cette expectoration. A ce point de vue il faut distinguer le contingent physiologique, de quantité le plus souvent augmentée, représenté par les sécrétions séro-muqueuses et le contingent

pathologique représenté par les globules purulents. Cette distinction est essentielle car elle comporte, selon les cas, une attitude thérapeutique différente. L'établissement du coefficient neuro-sécrétoire (AMEUILLE) permet d'établir la valeur de ces deux éléments et de décider si les antibiotiques doivent, ou non, être employés.

Les processus normaux de l'expectoration peuvent être perturbés aux différents stades de l'appareil respiratoire. Les modifications portent dans certains cas sur la part alvéolaire de l'expectoration. Dans notre étude, cette part ne nous intéresse que dans la mesure où le drainage de ces sécrétions pathologiques va provoquer, presque toujours, des modifications bronchiques portant sur la muqueuse et sa sécrétion. Celle-ci est en général augmentée, mais aussi modifiée dans sa viscosité et dans sa purulence. Ces altérations vont avoir pour conséquences des troubles de l'excrétion bronchique qu'il convient d'étudier dans leurs différentes modalités.

Le contingent trachéo-bronchique est, de loin, la partie la plus importante de l'expectoration ; ses modifications sont donc essentielles et peuvent porter sur la quantité ou la qualité de cette sécrétion. Sa production surabondante, l'hypersécrétion bronchique, peut s'observer dans de nombreuses maladies, qu'elles soient autonomes comme les catarrhes bronchiques ou qu'elles soient nettement secondaires comme dans toute infection pulmonaire, tuberculeuse ou non. Cette hypersécrétion s'accompagne en général d'autres modifications fondamentales de la muqueuse, rougeurs et surtout épaississement oedémateux. Cet oedème parié-

tal, joint à l'hypersécrétion, est un facteur d'encombrement bronchique et d'hypoventilation. Ces modifications peuvent être généralisées, l'endoscopie les montre fréquemment localisées à une partie de la bronche, réalisant la bronchite segmentaire (RIST, AMEUILLE et LEMOINE) ou bronchite localisée (LEMOINE).

Mais l'hypersécrétion bronchique s'accompagne souvent d'une modification qualitative, sécrétions plus visqueuses, plus fluides, bulleuses, purulentes ou non.

Ces diverses modifications vont être facteurs de mauvais drainage bronchique, de rétention bronchique. Dans ce cas, en effet, la rétention est secondaire à une véritable surcharge fonctionnelle du mécanisme vibratile : si le mucus est trop abondant, les cils ne meuvent que la couche profonde ; s'il est trop visqueux, les cils s'engluent et perdent leur efficacité ; s'il est trop fluide, ils battent à vide réalisant cet effet de barattage ("churning effect") décrit par NEGUS. Tels sont les principaux obstacles apportés par les modifications de la sécrétion bronchique à son évacuation correcte.

Mais la rétention des sécrétions bronchiques peut être le fait d'une atteinte du mécanisme d'excrétion lui-même et non plus de l'altération des produits sécrétés. Nous n'insisterons pas sur les obstructions bronchiques totales ou partielles provoquées par les cancers, les ulcérations tuberculeuses ou les compressions extrinsèques. Il est plus intéressant d'envisager la rétention sans lésion bronchique apparente.

Il est banal de constater à la bronchoscopie une accumulation anormale des sécrétions, qui ne semblent pas drainées normalement et qui, une fois aspirées, ne laissent voir aucune atteinte pariétale évidente. Cette rétention, sans lésion bronchique apparente, peut relever d'un défaut de cellules ciliées, secondaire à une métaplasie de l'épithélium bronchique. Cette altération épithéliale consiste dans le remplacement des cellules ciliées et caliciformes habituelles par un épithélium malpighien pavimenteux qui, évidemment, supprime toute mobilité vibratile. Cette métaplasie, qui s'observe autour des atteintes caractérisées de la bronche (cancer, tuberculose) est retrouvée dans d'autres circonstances plus banales, telles les bronchites localisées.

Cette rétention, nous venons de le voir, peut être en rapport avec la surcharge fonctionnelle d'une muqueuse saine, mais incapable d'éliminer des sécrétions anormales ou trop abondantes. La rétention peut encore être provoquée par la défaillance d'autres mécanismes de l'excrétion bronchique tels que la toux, les contractions bronchiques, une bonne amplitude respiratoire. Ainsi dans nombre de catarrhes bronchiques du sujet âgé, ou dans les bronchectasies, on peut constater à l'endoscopie, une réduction très importante du calibre bronchique à l'expiration ; ce collapsus qui peut aller jusqu'à l'effacement de la lumière bronchique gêne évidemment le cheminement des expectorations. Dans la bronchectasie, la destruction de la couche musculaire supprime toute possibilité de contraction bronchique, si tant est qu'elle soit efficace dans l'excrétion bronchique.

Voici donc étudiées quelques-unes des circonstances pathologiques qui peuvent s'accompagner d'accentuation, de modification ou de suppression de l'expectoration, en rapport avec un trouble isolé ou associé des mécanismes de sécrétion ou d'expulsion.

On s'explique à la lueur de ces données nouvelles un certain nombre de faits jusque là obscurs, en particulier certaines bronchorrhées sans dilatation des bronches et même sans infection. Inversement, il est probable que la stase muqueuse peut créer, non seulement l'infection, mais mêmes des désordres anatomiques secondaires, comme l'ectasie bronchique. Désormais, il ne faut plus penser, en broncho-pneumologie aux seules données classiques d'infection et de lésions anatomiques. Il faut penser aux désordres fonctionnels qui peuvent être satellites de ces lésions ou isolés. Ils constituent une grande partie de la pathologie bronchique.

(AMEVILLE et coll. S. Méd. Fr. 1946 XXIX 154-160).

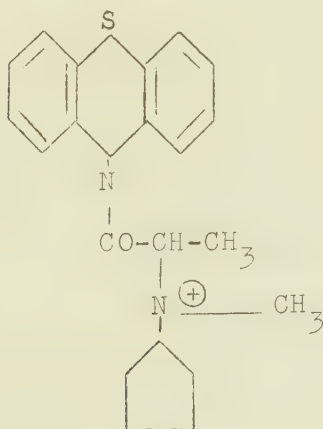
LA PROPYROMAZINE

- :-

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Le S.D. 104-19 est un dérivé amidé de la phénothiazine : c'est le bromo-méthylate de α pyrrolidino-propionyl-phénothiazine, de formule brute $C_{20} H_{23} N_2 O S Br$.

La formule développée en sest :



Cet amide phénothiazinique a un poids moléculaire de 419.

Son point de fusion est de 224 degrés centigrades. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche cristallisée peu stable à la lumière, soluble dans l'eau, le chloroforme et l'éthanol et insoluble dans l'éther et l'acétone.

Son cycle dans l'organisme et ses voies d'élimination sont encore mal connus.

Toxicologie

La toxicité de la propyromazine est très faible, comme le montrent les expérimentations faites sur la Souris, le Rat blanc, le Cobaye et le Chien.

Toxicité aiguë

La D L 50 pour la Souris est de 70 mg/kg en perfusions intra-péritonéales. Il faut par contre atteindre 780 mg/kg par voie buccale pour voir mourir la moitié du lot d'animaux en expérimentation. En perfusions intraveineuses chez le Cobaye mis sous respiration artificielle, la dose minima mortelle atteint 141 mg/kg.

Toxicité subaiguë

Pendant un mois un lot de Chiens reçoit 6 jours sur 7 une dose quotidienne de 30 mg/kg de propyromazine par voie sous-cutanée sans aucun trouble. Les injections ont toujours été bien tolérées, la croissance pondérale et staturale n'a pas été perturbée et il n'est jamais apparu d'albuminurie.

Toxicité chronique

La toxicité chronique a été étudiée chez le Rat blanc, per os, 6 jours sur 7 pendant 100 jours, à la dose quotidienne de 10 à 30 mg/kg. Les contrôles hématologiques, les courbes de croissance pondérale et staturale, ainsi que les examens nécropsiques, macroscopiques et microscopiques des animaux en cours d'expérimentation n'ont révélé aucune anomalie de ces différents systèmes, que ce soit au niveau du coeur, des poumons, du foie, des reins, des surrénales et des gonades. La mortalité des différents lots d'expérimentation n'a en aucun cas été supérieure à celle notée dans les lots d'animaux témoins.

La propyromazine, ainsi administrée à des doses de 50 à 100 fois supérieures aux doses thérapeutiques et pendant une longue période, s'est montré dépourvue de toute toxicité.

(Thèse FLEURY - Clermont-Ferrand, 1962).

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

La propyromazine a des propriétés spasmolytiques et spécialement acétylcholinolytiques mises en évidence sur la musculature lisse de différents organes. Elle présente par ailleurs des propriétés anti-sécrétoires, une action au niveau de l'oeil et de la sphère cardio-vasculaire (BOISSIER et coll. 128 1-2).

Action sur la musculature lisse

In vitro, elle inhibe le tonus et les contractions spontanées de différents organes

isolés (duodénum et vésicule biliaire en particulier) et exerce une action antagoniste vis-à-vis des agents contracturants.

In vivo, elle entraîne un relâchement du tonus intestinal, supprime les contractions spontanées et inhibe les effets des agents contracturants tels que l'acétylcholine, le chlorure de baryum et l'histamine.

Cette action sur la fibre lisse s'exerce de la même façon au niveau des bronches et de l'appareil génito-urinaire.

Action sur les sécrétions

Cette étude a été réalisée par des tubages avant et après administration de propyromazine, à la dose de 40 mg par jour, pendant 7 à 21 jours. Cette étude a porté d'une part chez des malades indemnes d'affection digestive et d'autre part chez des malades porteurs d'ulcère duodénal. Les résultats montrent que lorsqu'il s'agit d'un estomac normo- ou hyper-sécrétant (ce qui est le cas pour un ulcère duodénal), le Diaspasmyl provoque une diminution du volume sécrétoire global, du débit acide, de la sécrétion acide primaire et du débit peptique. En revanche, les estomacs très hypochlorhydriques réagissent de manière faible et parfois paradoxale.

Action sur l'oeil

Cette étude a été faite chez le Lapin, comparativement au sulfate d'atropine. On a instillé 0,1 ml de solution à 0,25 p. cent dans le cul-de-sac conjonctival d'un des yeux de l'animal pendant 1 minute. L'autre oeil est conservé comme témoin.

Les résultats obtenus montrent une action mydriatique beaucoup plus faible dans les cas d'utilisation de la propyromazine que dans ceux où avait été employé le sulfate d'atropine.

Actions cardio-vasculaires

Chez le Chien et le Lapin, la propyromazine n'a aucune action sur la tension artérielle. Par contre chez le Chat et le Rat il y a un léger effet hypertenseur. Cet effet est d'ailleurs transitoire. L'action vagolytique au niveau du coeur est moins importante que celle produite par une dose égale d'atropine.

Par ailleurs, la propyromazine supprime les actions inotrope et chronotrope négatives de l'acétylcholine sur l'auricule isolé de Lapin.

(BOISSIER et coll. Arch. Int. Phar. CXXVIII n°1-2).

MECANISME D'ACTION

L'efficacité de la propyromazine est explicable par un triple mécanisme anti-spasmodique :

-Elle agit essentiellement à la terminaison de la fibre post-ganglionnaire du parasympathique au niveau des récepteurs cholinergiques. Cette action correspond à l'effet parasympathicolytique.

-Elle agit également au niveau de la fibre musculaire lisse en dehors des récepteurs précédents : ceci correspond à ce que l'on appelait autrefois l'action musculotrope.

- Elle agit enfin au niveau de la synapse ganglionnaire, spécifiquement dans le domaine du parasympathique et sans bloquer la transmission du sympathique : son effet ganglioplégique est donc partiel et polarisé. Les petites doses entraînent uniquement une action périphérique alors que les doses plus élevées révèlent le tropisme de la propyromazine pour les ganglions parasympathiques. Les fortes doses sont susceptibles d'entraîner une brève tachycardie par blocage vagal, laissant intacte la transmission sympathique, ce qui explique l'absence d'hypotension.

(POINSO et coll. Gaz. Méd. n°18 25.9.62).

ORIGINALITE DU PRODUIT

Dans son étude sur les effets de la propyromazine au niveau du système nerveux cérébro-spinal, BOISSIER a constaté que ce produit n'exerce aucune action anti-convulsante vis-à-vis du pentétrizol, de la strychnine et de la nicotine. Il ne développe qu'un antagonisme partiel vis-à-vis de la trémorine agissant presque spécifiquement sur les réactions en rapport avec son action acétylcholinolytique.

On peut donc avancer que la pharmacologie de la propyromazine est très différente de celle des dérivés aminés des phénothiazines (c'est-à-dire des corps que l'on a coutume d'appeler plus simplement phénothiazines), dont l'activité dépressive porte sur le système nerveux végétatif périphérique et sur la substance réticulée du tronc cérébral, ce qui explique à la fois leur pouvoir hypno-sédactif, hypothermisant, anti-

émétique ou adrénolytique.

La propyromazine en revanche ne possède aucune action centrale, elle agit uniquement à la périphérie par des effets vagolytiques essentiellement, mais aussi papavériniques et squaptolytiques partiels.

L'utilisation de la propyromazine, même à doses élevées, n'est pas limitée par l'apparition de phénomènes centraux (excitation, délire, augmentation du métabolisme basal, hyperthermie) et permet ainsi de réaliser un blocage du parasymphatique.

(MESNARD et BRETAGNE - Commun. au XIII^e Congrès d'Anesthésio. Montpellier 12-15 juillet 1962).

Il présente sur le sulfate d'atropine l'avantage d'avoir une action sur la sécrétion biliaire et sur le constricteur de l'iris nettement inférieure. De plus, son activité cardio-vasculaire est pratiquement négligeable.

(POINSO et coll. Gaz. Méd. n°18 du 25.9.62).

Les effets vagolytiques indésirables sont peu fréquents et toujours bénins (sécheresse de la bouche, troubles oculaires).

Dans une étude portant sur 41 cas divers, DUBARRY et ses collaborateurs n'ont noté que 5 fois des incidents de ce genre ; ces incidents n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement, mais simplement l'utilisation de la voie orale avec laquelle ils n'apparaissent jamais.

ETUDE EXPERIMENTALE EN BRONCHO-PNEUMOLOGIE

-:-

La régularité et l'intensité des actions observées, au cours de l'étude expérimentale et clinique de la propyromazine au niveau du tube digestif et des organes pelviens, ont conduit BOISSIER et ses collaborateurs à examiner dans quelle mesure l'activité de la propyromazine s'étendait à l'appareil respiratoire. Pendant que ce travail était en cours, GERNEZ-RIEUX et ses collaborateurs rapportaient des résultats très favorables obtenus chez l'homme à la suite d'une très solide étude tant clinique qu'expérimentale.

Les auteurs ont successivement envisagé les effets bronchospasmodiques, l'action sur la sécrétion bronchique et le pouvoir anti-tussif.

ACTIVITE BRONCHO-SPASMOLYTIQUE

- Expérimentation "in vitro" sur la trachée et la bronche isolées du Cobaye

Les organes sont prélevés chez le Cobaye tué par section des carotides. Ils sont découpés en anneaux. Ils sont reliés au moyen de fils et le chapelet d'anneaux obtenu est ensuite placé dans un bain à organes isolés contenant du liquide de Tyrode à 37°.

Il a été ainsi constaté sur les préparations de trachées et de bronches que le S.D. 104-19 exerce un effet antagoniste vis-à-vis de l'acétylcholine et de l'histamine. Dans les mêmes conditions, la propyromazine s'est montrée peu active vis-à-vis du chlorure de baryum.

- Antagonisme vis-à-vis du bronchospasme expérimental

Protection à l'égard de la crise d'asthme provoquée chez le Cobaye par inhalation d'un agent broncho-constricteur.

L'inhalation par le Cobaye d'un aérosol d'histamine ou d'acétylcholine entraîne un syndrome dyspnéique asthmatiforme grave évoluant rapidement vers un état comateux asphyxique. Les essais effectués montrent que la propyromazine prévient l'installation de ces réactions ou en diminue l'intensité suivant la dose administrée.

Le chlorydrate d'histamine et d'acétylcholine ont été nébulisés sous forme de solution glycéro-aqueuse respectivement aux concentrations de 0,2 et 2 p.cent.

La sensibilité des animaux, avant traitement, a été évaluée la veille de l'expérimentation. Les animaux réfractaires ont été éliminés.

Les animaux réceptifs ont été groupés par lots de 5 à 10 suivant les essais, par tirage au sort. La durée maximale d'aérolisation a été fixée arbitrairement à 10 minutes.

Il ressort de cette expérimentation que la propyromazine est active vis-à-vis des aérosols d'acétylcholine et d'histamine à partir de la dose de 2 mg/kg par voie sous-cutanée. Son pouvoir anticholinergique est nettement supérieur à son pouvoir antihistaminique.

Il a été constaté par ailleurs que la propyromazine présente une activité broncholytique importante lorsqu'elle est administrée directement par voie pulmonaire sous forme d'aérosols. Elle peut alors être administrée soit préventivement à l'aérolisation de l'agent bronchoconstricteur, soit lui être associée.

ENREGISTREMENT DU TONUS BRONCHIQUE

- Expérimentation sur le Cobaye

Les essais ont été réalisés sur le Cobaye anesthésié à l'Uréthane. Les agents bronchoconstricteurs utilisés ont été l'acétylcholine, l'histamine et la sérotonine.

A l'appui des résultats précédents il a été constaté une inhibition de l'activité bronchoconstrictrice de l'acétylcholine et, à un moindre degré, de celle de l'histamine. Par contre, la propyromazine n'a pas manifesté de pouvoir antagoniste vis-à-vis de la bronchoconstriction provoquée par la sérotonine.

Il a été également mis en évidence par cette technique que des animaux soumis à l'inhalation d'un aérosol de propyromazine ne répondent plus pendant un temps plus ou

moins prolongé suivant la dose aux effets bronchoconstricteurs produits normalement par l'injection parentérale d'acétylcholine ou d'histamine.

- Expérimentation sur le Chien

Une bronchoconstriction soutenue a été réalisée chez l'animal anesthésié au mélange chloralose-morphine en perfusant par voie veineuse une solution de chlorhydrate de pilocarpine à raison de 2 mcg/kg/minute.

Il a été constaté dans ces conditions une broncholyse immédiate à la suite de l'injection de 0,5 à 2 mg/kg de propyromazine suivant les animaux.

Dans une seconde série d'essais, l'enregistrement du volume pulmonaire par la technique de CHARLIER et VANDERMISSEN a montré que l'injection de propyromazine (1 mg/kg) supprime le spasme des voies respiratoires profondes, provoqué par la stimulation électrique du bout périphérique du nerf pneumogastrique.

SECRETION BRONCHIQUE

Les méthodes d'étude de la sécrétion bronchique chez l'animal conduisent à des résultats peu probants.

Dans les conditions les plus généralement utilisées, les volumes de sécrétion recueillis sont très réduits et par suite des différences observées, difficilement interprétables.

Dans la technique de PLISNIER, qui consis-

te à exposer les animaux (Lapins) à un aérosol d'une solution détergente, on recueille à côté de la sécrétion bronchique un volume important de véhicule condensé. Son application nous a fourni des résultats inconstants.

La détermination de la teneur tissulaire en eau des organes respiratoires a également été proposée. En raison des échecs encourus avec les techniques précédentes, c'est finalement à cette dernière que les auteurs se sont adressés. Ils ont ainsi déterminé parallèlement chez des Cobayes normaux et préalablement traités par la propyromazine, la teneur en eau des organes trachéo-bronchiques (trachée et bronches primaires) et des poumons.

Les organes sont disséqués et prélevés avec les précautions qui s'imposent après anesthésie des animaux à l'uréthane et sacrifice par saignée.

Ils sont ensuite pesés à l'état frais, puis après dessiccation à l'étuve.

Les résultats obtenus sur un lot de 6 animaux témoins et un lot de 6 animaux traités à la propyromazine (20 mg/kg par voie intrapéritonéale) sacrifiés une heure après l'injection sont :

- Témoins : 72,5 p.cent d'eau au niveau de la trachée et des bronches et 77,9 p.cent au niveau des poumons.
- Animaux traités : 72 p.cent pour la trachée et les bronches, 77,7 p.cent pour les poumons.

A la lecture de ces chiffres, il n'apparaît pas de différence valable entre traités et témoins, permettant de conclure à une activité anti-sécrétoire du composé.

ACTIVITE ANTI-TUSSIVE

Contrairement à la plupart des dérivés phénothiaziniques, la propyromazine est dépourvue d'activité centrale susceptible d'entraîner l'inhibition de la toux.

Dans une étude antérieure, BOISSIER et PAGNY ont en effet montré qu'elle est totalement inefficace vis-à-vis de la réponse tussigène consécutive à la stimulation électrique du nerf laryngé supérieur chez le Chat et possède seulement une faible activité protectrice à l'égard de la toux expérimentale produite chez le Cobaye exposé à un aérosol d'acide sulfurique. Il semble bien que la protection assurée dans cette dernière expérimentation, puisse être rapportée, au moins partiellement, à l'activité bronchospasmolytique de la propyromazine puisque celle-ci n'exerce aucune action dépressive au niveau du système nerveux central.

Il a semblé intéressant de reprendre cette étude, les conditions choisies visant moins à montrer des propriétés anti-tussives spécifiques que l'éventuelle efficacité du produit vis-à-vis des réflexes tussigènes ayant à l'origine un spasme ou un encombrement des voies respiratoires.

Plusieurs facteurs importants ont été modifiés par rapport à l'expérimentation précédente :

- Titre de la solution sulfurique :
N au lieu de N/2
- Choix des animaux : ils n'ont pas été sélectionnés, alors qu'auparavant seuls les animaux présentant au moins dix accès de toux en 3 minutes avaient été retenus.
- Voie d'administration : voie sous-cutanée au lieu des intra-péritonéales.
- Délai entre l'injection et la nébulisation : 15, 30 et 60 minutes au lieu de 60 minutes.

Le nombre d'accès de toux avant traitement a été évalué 48 heures avant l'essai du composé étudié. La durée d'aérolisation a été fixée à 3 minutes, chaque animal n'étant exposé qu'une seule fois par essai.

Les résultats obtenus en fonction de la dose et du délai observés après l'injection de la propyromazine ont montré que, dans les conditions adoptées le produit possède un certain pouvoir antitussigène à la dose de 10 à 20 mg/kg par voie sous-cutanée. Il s'agit naturellement de doses relativement fortes par rapport aux doses actives dans d'autres expérimentations.

DISCUSSION

Les propriétés bronchodilatatrices expérimentales de la propyromazine sont d'accord avec les résultats rapportés en clinique par GERNEZ-RIEUX et ses collaborateurs qui ont obtenu des améliorations intéressantes dans l'asthme et dans certaines formes

de bronchites chroniques. Cette action spasmolytique s'exerce préférentiellement vis-à-vis de l'acétylcholine bien qu'une certaine activité antihistaminique ait pu être mise en évidence. L'action acétylcholinolytique de la propyromazine s'exerce donc pratiquement au niveau de tous les récepteurs acétylcholiniques périphériques.

Dans le domaine broncho-pulmonaire une meilleure activité a été notée lorsque la propyromazine est administrée en inhalations. Ceci semble traduire l'existence de transformations métaboliques inactivant au moins partiellement la molécule lorsque celle-ci est administrée par voie générale. Il serait donc souhaitable en cas d'utilisation thérapeutique éventuelle d'employer directement la voie pulmonaire plutôt que la voie parentérale pour le traitement des affections bronchopulmonaires.

Alors que la propyromazine exerce une action anti-sérotonine importante au niveau de l'intestin isolé, elle ne manifeste pas un tel pouvoir antagoniste vis-à-vis de la bronchoconstriction provoquée par la 5 H T. Ces divergences d'activité semblent résulter de la différence des récepteurs intéressés suivant les organes.

Des tentatives de mise en évidence chez le Cobaye de l'action freinatrice des sécrétions bronchiques démontrée chez l'homme par GERNEZ-RIEUX, n'ont pas été couronnées de succès. Il est vrai que les essais ont été réalisés chez l'animal normal, alors que les résultats obtenus en clinique l'ont été dans les hypersécrétions, bien difficiles à reproduire expérimentalement.

L'action antitussive de la propyromazine reste modérée, eu égard aux doses utilisées, bien que les résultats soient sensiblement différents de ceux de la première expérimentation. La voie utilisée et surtout les délais entre injection et nébulisation semblent capables d'expliquer ces divergences, l'action maximale étant obtenue 30 minutes après l'injection sous-cutanée.

CONCLUSION

Les propriétés bronchodilatatrices de la propyromazine permettent de généraliser son action acétylcholinolytique périphérique. Sa grande activité après son administration par voie pulmonaire semble faire de la propyromazine un agent thérapeutique intéressant dans le traitement de l'asthme et de certaines bronchites chroniques, sous forme d'aérosols. Ses propriétés anti-tussives restent modérées.

(BOISSIER et coll. Thérapie 1962 XVII 1233-1244).

MODALITES D'ADMINISTRATION

-:-

La propyromazine, inscrite au Tableau C se présente sous forme de comprimés sécables, dosés à 25 mg, d'ampoules injectables à 20 mg et de suppositoires à 25 mg.

Nous avons utilisé de préférence dans le traitement d'attaque la forme injectable à la dose quotidienne de 1 à 2 ampoules par voie intra-musculaire ou sous-cutanée, pendant plusieurs jours. Nous avons aussi utilisé les ampoules en aérosols à raison d'une ampoule additionnée de 3 à 4 ml de sérum physiologique par séance et de 1 à 2 séances par jour. Nous avons réservé la voie buccale et les suppositoires au traitement d'entretien. Un bilan somatique, clinique et paraclinique a été effectué avant, pendant et après chaque traitement au Diaspasmyl : surveillance de la température, du pouls, de la tension artérielle, de l'urée, des différents examens urinaires et oculaires. Lors de cette étude, nous n'avons jamais remarqué de phénomènes d'intolérance ou de modification biologique en rapport avec l'administration de ce produit.

-:-

ETUDE CLINIQUE

-:-

Nos observations

Notre étude a porté sur 50 cas. Tous ces malades ont été hospitalisés dans différents services des Hôpitaux de Castres, notamment en Médecine générale, Pneumo-Physiologie, Chirurgie Générale et Chroniques.

Sur 50 cas, nous avons 38 hommes et 12 femmes. Leur âge s'étalait de 22 à 83 ans.

Les différentes catégories cliniques se répartissaient en :

	Hommes	Femmes	Total
Bronchectasies	4	2	6
Bronchite + emphysème + C.P.C.	19	5	24
Asthme + bronchite	5	1	6
Tuberculose pulmonaire + bronchite	9	2	11
Cancer bronchique avec métastases pul- monaires	1		1
Encombrement bronchi- que au cours d'un coma		2	2
T O T A L	38	12	50

Sur ces 50 malades, 29 ont été hospitalisés pour syndrome bronchitique (24 hommes et 5 femmes) ; 10 pour tuberculose pulmonaire (8 hommes et 2 femmes) ; 8 pour manifestations cardiaques (5 hommes et 3 femmes) ; 3 pour d'autres affections (1 homme et 2 femmes).

Nous avons évité lors des traitements, chaque fois que cela nous a été possible, les associations médicamenteuses avec des produits pouvant présenter une synergie d'action avec la propyromazine, tels les bronchodilatateurs et les dérivés atropiniques.

Pour ne pas allonger inutilement, nous avons choisi quelques observations, parmi les plus caractéristiques de chaque catégorie clinique, que nous avons développées. Un tableau général à la fin du chapitre rappelle tous les cas traités ainsi que le schéma thérapeutique et les résultats.

°
° °

Mme R... 68 ans

Hospitalisée depuis plusieurs mois pour bronchectasie avec catarrhe important. Cette malade souffre de dilatation des bronches depuis l'âge de 31 ans, apparue à la suite d'un épisode aigu pulmonaire mal précisé.

A l'heure actuelle, dilatations cylindriques, intéressant les 2 poumons mais prédominant dans le lobe inférieur droit. L'expectoration est très abondante (400 cc par jour) muco-purulente, prédominant le matin. Les épreuves respiratoires fonctionnelles sont subnormales. Il n'y a pas d'emphysème. La malade aurait eu deux ans aupa-

ravant un oedème subaigu du poumon, toutefois l'auscultation cardiaque ne révèle pas de syndrome intéressant à part un petit souffle systolique de la pointe.

Nous commençons le traitement par la propyromazine avec deux injections I.M. par jour. L'amélioration n'apparaît qu'au 8e jour, par une chute de l'expectoration qui n'est plus que de 200 cc. Nous poursuivons la thérapeutique à la même posologie et au 14e jour, l'expectoration n'est plus que de 100 cc entraînant une plus grande aisance de la malade. Nous remplaçons alors l'injection matinale par 3 comprimés. L'injection vespérale à son tour est remplacée par 3 comprimés quelques jours plus tard. La dose journalière est ramenée à 4 comprimés en quelques jours. Au 25e jour du traitement, l'expectoration se maintient à 100 cc. La malade ayant présenté un épisode infectieux urinaire à ce moment-là, nous ne tentons pas une réduction plus importante du catarrhe.

Au cours de ce traitement nous avons noté une légère ascension de la tension qui est passée de 14 à 15 $\frac{1}{2}$ dans les 48 premières heures, pour revenir à 14 au 4e jour. Une légère sécheresse de la bouche qui avait été remarquée lors de l'utilisation de la voie parentérale a disparu quand nous sommes passé aux comprimés. Nous n'avons noté ni troubles oculaires, ni troubles urinaires à type de dysurie.

Mr. C... Philippe 76 ans

Hospitalisé depuis plusieurs mois dans un service de gériatrie pour bronchite chroni-

que ayant entraîné l'apparition d'un emphyseme secondaire et insuffisance cardiaque droite (C.F.C.).

Le malade est très dyspnéique, légèrement cyanosé. Le catarrhe bronchique est important (300 à 400 cc par jour). Le thorax est hypersonore, les clichés radiologiques montrent une hyperclarté diffuse et des images de sclérose pulmonaire avec horizontalisation des arcs costaux. Le foie est légèrement augmenté de volume, douloureux à la pression ; il n'y a pas de reflux hépatojugulaire. Les épreuves spirométriques montrent une capacité vitale diminuée, un signe du créneau et une capacité pulmonaire utilisable à l'effort très nettement abaissée, à 30 p.cent.

Le malade est traité par Digitaline, X gouttes par jour 3 jours par semaine, en alternance avec Diurilix, 2 comprimés par jour, 2 jours par semaine. Neutraphylline I.V. 1 injection par jour. Ozothine I.M. deux injections par jour. Une tentative de traitement par l'atropine a dû être abandonnée à cause de phénomènes d'intolérance.

On décide d'instituer un traitement par la propyromazine.

Nous commençons par un aérosol le matin et une injection I.M. le soir. Dès le 2e jour, le malade note une amélioration se traduisant par une diminution de la dyspnée et de l'expectoration. Les aérosols sont poursuivis pendant 5 jours puis remplacés par une injection I.M. A ce moment-là, la dyspnée a pratiquement disparu et l'expectoration est nulle. On note de plus une dimi-

nution de la cyanose. On décide alors de supprimer l'injection I.V. quotidienne de Neutraphylline, qui est d'abord remplacée par deux suppositoires de Caréna, eux-mêmes supprimés quelques jours plus tard. Nous ne notons aucune reprise de la dyspnée. Nous supprimons alors l'injection vespérale de propyromazine remplacée par 3 comprimés ; l'amélioration persistant, nous procédons de même pour l'injection matinale. On supprime alors l'injection d'Ozothine quotidienne.

La dose de propyromazine quotidienne est ramenée de 6 à 5, puis à 4 comprimés par jour. La dyspnée est nettement diminuée ; l'expectoration est nulle.

Les épreuves spirométriques pratiquées alors permettent de noter une amélioration de la capacité vitale et de la ventilation maxima. La C.P.U.E. est passée de 30 p.cent à 45 p.cent. Nous n'avons eu aucun signe d'intolérance durant tout ce traitement. L'insuffisance cardiaque surveillée cliniquement et par E.C.G. n'a subi aucune modification ; nous n'avons noté aucune accélération du pouls. La tension artérielle est demeurée inchangée à 16-10.

Mr. F... 59 ans

Entré dans le service pour épisode pulmonaire aigu survenant chez un bronchiteux chronique avec coeur pulmonaire chronique. Le malade, à la suite d'un refroidissement a présenté un syndrome congestif aigu des deux bases avec température à 40°, pouls à

130 et dyspnée importante. Après 10 jours de traitement par Bronchocilline-Ozothine, Aspirine et sulfamides diurétiques, la température revient à la normale et les basses respirent correctement.

Cependant la toux et l'expectoration mucopurulente restent très importantes et nous instituons un traitement à la propyromazine. Nous commençons par 2 injections intra-musculaires par jour. Au 8e jour, nous n'avons obtenu qu'un résultat médiocre ; l'expectoration reste abondante, de l'ordre de 200 cc par jour. Nous arrêtons les injections et utilisons alors la voie pulmonaire, sous forme d'aérosols, à raison de deux par jour. Après 4 jours, les résultats obtenus sont satisfaisants, le malade ne crache presque plus. Nous repassons alors à la voie parentérale : 2 sous-cutanées par jour ; l'amélioration persiste et le malade note un plus grand bien-être.

Après une semaine nous remplaçons progressivement les injections par des comprimés, à raison de 6 par jour en 2 fois.

C'est alors que le malade fait un épisode rhino-pharyngé, qui en 48 heures nous redonne le tableau d'entrée. Les signes généraux s'aggravent et nous arrêtons le Diaspasmyl pour reprendre l'antibiothérapie. Nous obtenons un amendement de tous les signes en 3 jours, mais l'expectoration a repris. Une nouvelle tentative à la propyromazine est faite alors sous forme d'aérosols. Au 2e jour, nous devons arrêter le traitement, le malade accusant des douleurs oculaires assez vives et présentant quelques troubles urinaires à type de dysurie. Ces

troubles disparaissent dès l'arrêt de la thérapeutique. Durant toute cette période, le pouls et la tension artérielle n'ont subi aucune modification. Ces incidents sembleraient imputables à la trop grande durée du traitement par voie parentérale, durée imputable à nos tâtonnements du début et à l'incidence d'un épisode infectieux imprévisible.

Mme R... 73 ans

Entre dans le Service pour épisode de défaillance aiguë chez un coeur pulmonaire chronique. Cette crise est efficacement combattue par Levulose-Strophantine, une injection I.V. par jour, Diurilix 2 comprimés par jour, Chlorure de potassium 1 g par jour, oxygénothérapie.

Ce C.P.C. est secondaire à une bronchite chronique avec emphysème dont souffre la malade depuis plus de vingt ans.

La dyspnée est importante entraînant des insomnies ; l'expectoration est de 250 cc par jour environ, muco-purulente. Légère cyanose des extrémités.

Nous décidons de tenter un traitement à la propyromazine. Nous commençons par une injection intra-musculaire matin et soir. Dès le 2e jour, nous notons une amélioration de la dyspnée sans modification de l'expectoration, cette action semblant imputable à l'activité bronchospasmodique du Diaspasmyl.

Ce n'est qu'au 8e jour que l'expectoration diminue nettement. Cette diminution porte essentiellement sur la partie muqueuse, les crachats moins nombreux devenant franchement purulents. Nous décidons alors de mettre la malade à la Bronchocilline-Ozothine. Après 8 jours de ce traitement, l'expectoration a très fortement diminué se limitant à quelques crachats le matin. Nous arrêtons alors les antibiotiques et remplaçons l'injection vespérale de propyromazine par 2 suppositoires. L'amélioration obtenue précédemment persiste. A l'auscultation, nous notons une nette diminution des râles bronchiques qui ne persistent plus qu'aux bases. L'injection matinale de propyromazine est remplacée par 3 comprimés, les suppositoires à leur tour sont remplacés par 2 comprimés.

Après un mois de traitement la posologie journalière est de 4 comprimés en deux fois. L'expectoration est insignifiante. L'amélioration de l'auscultation persiste. La dyspnée a disparu ainsi que la cyanose.

Nous n'avons noté au cours de ce traitement aucune modification de l'auscultation cardiaque, ni de la tension artérielle. La sécheresse des muqueuses buccales constatée lors du traitement par voie parentérale a disparu quand nous sommes passé aux comprimés. Nous n'avons pas noté de troubles oculaires, ni urinaires.

o

Mr. B... 63 ans

Rapatrié d'Algérie. Ancien bacillaire pulmonaire. Asthme intriqué depuis dix ans. Hos-

pitalisé le 13.12.62 pour insuffisance respiratoire. Traité par Codammonyl Tétracycline Neutraphylline I.V. tous les jours, Triamcinolone 3 cp. par jour.

Le malade est très dyspnéïque, avec légère cyanose des lèvres et des extrémités, expectoration muqueuse très abondante empêchant le malade de reposer la nuit. Les épreuves respiratoires sont très perturbées et notamment le V.E.M.S. est abaissé à 30 p.cent.

Nous commençons le traitement à la propyromazine par 1 aérosol le matin et une injection I.V. le soir en même temps que nous supprimons la Neutraphylline I.V. Nous obtenons dès le premier jour un résultat spectaculaire sur la dyspnée qui s'atténue considérablement cependant que la cyanose disparaît. Il faut toutefois attendre le 8e jour pour constater un effet notoire sur l'expectoration qui passe de 400 à moins de 100 cc. Nous arrêtons les aérosols et passons aux injections I.M. Au 10e jour de ce traitement, la dyspnée est nulle au repos, l'expectoration se réduit à quelques crachats. Nous diminuons la posologie de la Triamcinolone à 1 cp/jour. Après 3 semaines de traitement nous pouvons passer aux comprimés à raison de 6 par jour, puis 4 (deux matin et soir). Les épreuves respiratoires sont refaites à ce moment-là permettant de constater que le V.E.M.S. est remonté à 45 p.cent.

Nous n'avons eu au cours de ce traitement aucune modification du pouls et de la tension qui est restée à 14-7 sa valeur initiale. Une légère sécheresse de la bouche et quelques difficultés à uriner que nous avons constatées lors du traitement parentéral ont

disparu dès que nous avons pris la voie orale. Pas de douleurs oculaires, ni de mydriase lors de toute l'application de la propyromazine quelle que soit la voie utilisée.

o

Mr. St L... 73 ans

Ancien bacillaire pulmonaire, hospitalisé depuis plusieurs mois dans un Service de chroniques. Antécédents d'ulcère gastrique. Bronchiteux, emphysémateux, insuffisant respiratoire et C.P.C.

Le malade a depuis très longtemps un traitement par toni-cardiaques, diurétiques, neuthraphylline et ozothine. Il présente une dyspnée importante et une cyanose des extrémités. L'expectoration est très abondante, surtout le matin, muco-purulente. Nous commençons le traitement à la propyromazine sous forme d'aérosols matin et soir. Dès le jour même, le malade note une plus grande facilité à respirer. En 4 jours, l'expectoration est ramenée de 300 cc à 50 cc ; elle reste cependant franchement purulente. On institue alors un traitement Bronchocilline 500.000, Terramycine 1 g I.M. En même temps, les aérosols de propyromazine sont remplacés par deux injections I.M. Au 8e jour de ce traitement, l'expectoration est presque nulle, réduite à quelques crachats. On arrête la Bronchocilline et on continue la Terramycine par voie buccale 1 g par jour. Nous remplaçons l'injection vespérale de Diaspasmyl par deux suppositoires.

Au 21e jour, on arrête la Terramycine et on remplace l'injection matinale de propy-

romazine par 3 comprimés. L'expectoration reste nulle, la dyspnée a diminué, le malade tousse peu. On arrête alors l'injection quotidienne de Neutraphylline et d'Ozothine; aucune modification ; pas de reprise de la dyspnée, ni de l'expectoration.

Après un mois de traitement, la thérapeutique est : toni-cardiaques, diurétiques ; propyromazine 2 comprimés le matin, 1 suppositoire le soir. La dyspnée est légère, l'expectoration nulle ; le malade ressent un mieux très notable.

Au cours de ce traitement nous n'avons noté aucune modification du pouls ou de la tension artérielle. Pas de manifestation oculaire. Le seul incident qui se soit produit est une petite dysurie apparue au 4^e jour du traitement pour céder très rapidement par la suite sans modification de la posologie.

Mr. V... 73 ans

Ancien tuberculeux pulmonaire, bronchiteux chronique depuis plus de 30 ans. La bacillose pulmonaire n'a pas évolué depuis 20 ans et les images radiologiques de séquelles ne se modifient pas depuis très longtemps. Le malade crache abondamment ; la toux et la dyspnée entraînent des insomnies. La tension est à 17-10, le pouls à 90, la température à 37°5.

Nous commençons le traitement par deux aérosols par jour, l'aérosol vespéral étant pratiqué quelques instants avant le coucher

du malade. Dès la première nuit, le patient note une nette amélioration de sa dyspnée, ce qui lui permet de reposer confortablement.

L'expectoration disparaît presque totalement en une semaine. Nous utilisons alors la voie parentérale, sous forme d'intramusculaires, puis la voie orale progressivement remplace les autres. Au 14^e jour, avec 6 comprimés par jour, la dyspnée a disparu, l'expectoration est nulle et le malade dort normalement. Nous diminuons progressivement la dose et pouvons même arriver à conserver cette amélioration avec 3 comprimés par jour. Le pouls et la tension artérielle sont inchangés. Il n'y a pas de douleurs oculaires, ni de troubles urinaires.

o

Mr. M... 69 ans

Hospitalisé le 28.7.62 pour syndrome anémique avec masse abdominale et melaena.

Les radios digestives et la laparotomie exploratrice pratiquée le 17.8.62 révèlent un cancer de l'estomac métastasé au foie. Les clichés pulmonaires pratiqués quelques jours après révèlent des métastases. Rapidement s'installe une surinfection bronchique avec bronchorrée très importante, clochers thermiques et altération rapide de l'état général. Les antibiotiques et antiseptiques utilisés (bronchocilline, streptomycine, ozothine) n'entraînent que des rémissions passagères avec reprise du processus dès l'arrêt de la thérapeutique.

On décide de tenter d'assécher la bron-

chorrée (500 cc par jour) et de faire agir les antibiotiques dans un 2e temps. Le premier essai de traitement fut mal conduit. Nous mettons le malade à 5 comprimés de propyromazine par jour (3 le matin, 2 le soir). Au bout de 6 jours, le résultat étant médiocre, on abandonne la thérapeutique et on fait Sulfate d'atropine 1/4 de mg deux fois par jour. Le résultat n'est pas meilleur et on a des signes de sécheresse de la bouche.

On reprend alors la propyromazine par voie parentérale (1 injection I.M. matin et soir). En trois jours, nous obtenons un assèchement presque total de la bronchorrée qui se réduit à quelques crachats au réveil. On remplace les injections par des comprimés, à raison de trois comprimés pour une ampoule, en commençant par l'injection vespérale. Par la suite on diminue progressivement la posologie jusqu'à la dose d'entretien de 3 comprimés par jour ; la bronchorrée est pratiquement nulle. Les antibiotiques pratiqués conjointement entraînent une disparition du syndrome de surinfection qui ne réapparaîtra pas ; l'état général s'améliore légèrement compte tenu de l'affection du sujet.

Nous n'avons eu durant tout le traitement aucun signe d'intolérance, tant oculaire qu'urinaire. Pas de sécheresse de la bouche.

Mlle D... 22 ans

Hospitalisée d'urgence le 23.10.62 pour

coma barbiturique. Intoxiquée par 20 comprimés d'Immenoctal et 12 comprimés de Mérinax. Le coma est profond avec abolition des réflexes tendineux mais conservation des réflexes de déglutition. Le pouls est à 100, la tension à 11-6.

Mise au traitement réanimatoire habituel et en position déclive dans son lit, la malade encombre ses voies aériennes dans le courant de la nuit. L'aspiration bronchique ramène une sécrétion muqueuse abondante mais ne l'épuise pas.

On décide de mettre la malade à la propyromazine. Nous commençons par une injection I.V. après avoir fait une aspiration bronchique. Dans les heures qui suivent, la sécrétion diminue assez nettement. Nous refaisons une injection de propyromazine I.M. cette fois, 6 heures après la première. La malade est toujours dans le coma et dans la nuit l'encombrement diminue très nettement permettant de supprimer l'aspiration bronchique.

La malade sort du coma 28 heures plus tard. Ses voies aériennes sont entièrement libres, on arrête la propyromazine en 2 jours.

Au cours de ce bref traitement sur un sujet en état de moindre défense, nous n'avons noté aucun signe d'intolérance. Le pouls, initialement à 100 est monté à 104 après l'injection de propyromazine, pour revenir à 96 deux heures après. La tension à 11-6 n'a pas subi de modifications. Nous n'avons pas noté de manifestations pupillaires, ni

de troubles urinaires. Nous n'avons pas noté non plus de manifestations neurologiques.

Mr. B... 49 ans

Hospitalisé en mai 1962 pour syndrome neurologique avec vertiges, bourdonnements d'oreille, céphalées. Envoyé à l'hôpital de Purpan où il est opéré le 7.6.62 d'un neurinome acoustique. Dans les suites opératoires on note une paralysie du facial, une atteinte de la IXe paire avec troubles de la déglutition et fausses-routes nécessitant une trachéotomie et la mise en place d'une sonde gastrique à demeure.

Apparaît alors un syndrome catarrhal bronchique avec hypersécrétion muqueuse. On institue un traitement atropinique qui donne des résultats médiocres et que l'on doit arrêter car il entraîne des accidents tachycardiques. On note l'apparition d'une surinfection bronchique ; les crachats très abondants deviennent muco-purulents. Les antibiotiques employés (Bronchocilline - Streptomycine) ne donnent que des rémissions passagères avec reprise de l'infection dès l'arrêt du traitement.

On reprend le traitement avec propyromazine, une injection I.M. matin et soir et Bronchocilline-Ozothine par voie rectale. En deux jours, on obtient une très nette diminution de l'expectoration en même temps que les crachats muco-purulents deviennent franchement purulents.

Au 4e jour on arrête les injections de

propyromazine que l'on remplace par 3 comprimés le matin, 2 suppositoires le soir. En même temps, on arrête la Bronchocilline-Ozothine rectale que l'on reprend par voie parentérale (500.000 U. matin et soir). L'expectoration purulente diminue nettement et est pratiquement nulle au 12^e jour de ce traitement. On arrête alors la Bronchocilline, ne laissant que l'Ozothine. On diminue progressivement la dose de propyromazine en n'utilisant que les comprimés. Au 18^e jour, on arrive à la dose d'entretien de 2 comprimés matin et soir. L'ozothine par voie parentérale est arrêtée et remplacée par des suppositoires, bi-quotidiens, puis quotidiens.

Au 24^e jour, le traitement est : propyromazine, 4 comprimés; Ozothine, 1 suppositoire. L'expectoration est redevenue muqueuse et pratiquement nulle. Après deux mois de ce traitement, ni l'hypersécrétion, ni l'infection n'ont repris.

T A B L E A U G E N E R A L

Noms	Tableau Clinique	Traitement	Résultats		
			Très bons et bons	Moyens	Médiocres ou nuls
Mr D... 43 ans	Dilatation des bronches	Deux injections I.M. par jour, puis 6 com- primés puis 1 suppo- sitoire matin et soir		+	
Mr G... 51 ans	Dilatation des bronches	Deux injections I.M. par jour puis 3 com- primés et 2 supposi- toires puis 4 com- primés par jour.	+++		
Mr N... 49 ans	Dilatation des bronches	Un aérosol et 1 I.M. par jour, puis 6 com- primés puis 4 compri- més/jour.	+++		
Mr T... 64 ans	Dilatation des bronches	Un aérosol et 1 I.M. par jour puis 6 com- primés puis 4 compri- més par jour.	+++		

Mme F.... 56 ans	Dilatation des bronches	Deux S/C par jour, puis 3 comprimés et 2 suppositoires puis 4 comprimés/jour		+
Mme R.... 68 ans	Dilatation des bronches	Deux I.M. par jour, puis 6 comprimés, puis 4 comp./jour	+++	
Mr C.... 76 ans	Bronchite chro- nique + emphy- sème + C.P.C.	1 aérosol et 1 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comp./jour	+++	
Mr E.... 78 ans	Bronchite chro- nique + emphy- sème + C.P.C.	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés/jour	+++	
Mr A.... 78 ans	Bronchite chro- nique + emphy- sème	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 2 comprimés et 1 sup./j.	+++	
Mr B.... 61 ans	Bronchite chro- nique + emphy- sème + C.P.C.	1 aérosol et 1 I.M. par jour puis 6, puis 4 comprimés/jour		+
Mr B.... 60 ans	Bronchite chro- nique + emphy- sème + C.P.C.	2 I.M. par jour puis 6 puis 4 comprimés/jour	+++	

Noms	Tableau Clinique	Traitement	Résultats		
			Très bons et bons	Moyens	Médiocres ou nuls
Mr C... 81 ans	Bronchite chronique + emphyseme + C.P.C.	2 I.M. par jour puis 6 puis 4 comp./jour	+++		
Mr F... 59 ans	Bronchite chronique + C.P.C.	2 aérosols, puis 2 I.M. puis 6 comp./jour			0
Mr J... 73 ans	Bronchite chronique+emphysème	2 I.M. par jour puis 6 puis 4 comp./jour	+++		
Mr L... 67 ans	Bronchite chronique+emphysème	2 I.M. par jour puis 3 comprimés et 2 sup- po. puis 4 comp/jour	+++		
Mr M... 58 ans	Bronchite chronique + emphyseme + C.P.C.	2 I.M. par jour puis 6 puis 4 comprimés/ jour	+++		
Mr M... 56 ans	Bronchite chronique + C.P.C.	1 aérosol et 1 I.M. par jour puis 6 com- primés puis 2 com- primés et 1 suppo.	+++		

Mr P... 68 ans	Bronchite chronique + emphyseme	1 aerosol + 1 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 2 comprimés et 1 suppositoire	+++		
Mr P... 71 ans	Bronchite chronique + emphyseme + C.P.C.	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés et 2 suppo.	+		
Mr S... 63 ans	Bronchite chronique + emphyseme	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés par jour	+++		
Mr S... 68 ans	Bronchite chronique + emphyseme + C.P.C.	2 aerosols par jour puis 2 I.M. puis 6 comprimés puis 2 comprimés et 1 supp./jour	+++		
Mr T... 76 ans	Bronchite chronique + emphyseme + C.P.C.	2 aerosols par jour puis 2 I.M. puis 6 comprimés puis 4 comprimés/jour	+++		
Mr V... 71 ans	Bronchite chronique + emphyseme	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés/jour	+++		

Noms	Tableau Clinique	Traitement	Résultats		
			Très bons et bons	Moyens	Médiocres ou nuls
Mr V... 78 ans	Bronchite chronique + emphysème	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés/jour	+++		
Mr L... 76 ans	Bronchite chronique + emphysème + C.P.C.	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés/jour	+++		
Mme B... 82 ans	Bronchite chronique + C.P.C.	2 aérosols par jour puis 2 I.M. puis 6 comprimés			0
Mme L... 71 ans	Bronchite chronique + emphysème	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés par jour		++	
Mme N... 68 ans	Bronchite chronique + emphysème	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 2 comprimés et 1 supp/jour	+++		
Mr R... 73 ans	Bronchite chronique + emphysème + C.P.C.	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés par jour	+++		

Mme T... 75 ans	Bronchite chronique + emphyseme	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés par jour	+++		
Mr B... 63 ans	Asthme intriqué	2 I.N. par jour puis 6 comprimés puis 2 comprimés et 1 supp/jour	+++		
Mr F... 59 ans	Asthme intriqué	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 2 comprimés et 1 supp/jour	+++		
Mr G... 61 ans	Asthme intriqué	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés par jour	+++		
Mr L... 68 ans	Asthme intriqué	2 aérosols par jour puis 2 I.N. puis 6 comprimés puis 4 comprimés par jour	+++		
Mr T... 57 ans	Asthme intriqué	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 4 comprimés par jour	+++		
Mme D... 73 ans	Asthme intriqué	2 I.M. par jour puis 6 comprimés puis 2 comprimés et 1 supp/jour	+++		

Noms	Tableau Clinique	Traitement	Résultats		
			Très bons et bons	Moyens	Médiocres ou nuls
Mr B... 62 ans	Tuberculose pulmo- naire + bronchite chronique	2 I.M. par jour puis 1 I.M. et 3 compri- més, puis 6 comprimés		+	
Mr B... 64 ans	Tuberculose pulmo- naire + bronchite chronique	1 aérosol et 1 I.V. par jour puis 2 I.M. puis 6 comprimés, puis 4 comp/jour	+++		
Mr C... 55 ans	Tuberculose pulmo- naire + bronchite chronique	2 I.M. par jour, puis 6 comprimés, puis 4 comprimés et 2 suppo.			0
Mr St L.. 73 ans	Tuberculose pulmo- naire + bronchite chronique	2 aérosols par jour, puis 2 I.M., puis 3 comprimés et 2 supp. puis 2 comprimés et 1 suppositoire	+++		
Mr J... 73 ans	Tuberculose pulmo- naire + bronchite chronique	2 aérosols par jour puis 2 I.M puis 6 comprimés par jour		+	

Mr T... 70 ans	Tuberculose pulmonaire + bronchite chronique	2 aérosols par jour, puis 2 I.M., puis 6 comprimés par jour		0
Mr V... 73 ans	Tuberculose pulmonaire + bronchite chronique	2 aérosols par jour, puis 2 I.M. puis 6 comprimés, puis 4 comprimés par jour	+++	
Mr V... 69 ans	Tuberculose pulmonaire + bronchite chronique	2 aérosols par jour puis 2 I.M. puis 6 comprimés, puis 4 comprimés par jour	+++	
Mme M... 71 ans	Tuberculose pulmonaire + bronchite chronique	2 aérosols par jour, puis 2 I.M., puis 6 comprimés par jour	+	
Mme R... 76 ans	Tuberculose pulmonaire + bronchite chronique	2 aérosols par jour, puis 2 I.M., puis 4 comprimés et 2 suppositoires par jour		0

Noms	Tableau Clinique	Traitement	Résultats		
			Très bons et bons	Moyens	Médiocres ou nuls
Mr M... 69 ans	K.bronchique avec métastases pulmo- naires	2 I.M.par jour, puis 6 comprimés, puis 3 comprimés par jour	+++		
Mlle D... 22 ans	Encombrement bron- chique au cours d'un coma	2 injections I.V. par jour pendant 2 jours	+++		
Mme E... 34 ans	Encombrement bron- chique au cours d'un coma	2 injections I.V. par jour pendant 2 jours	+++		
Mr B... 49 ans	Catarrhe bronchi- que chez un tra- chéotomisé	2 I.M.par jour, puis 6 puis 4 comprimés par jour	+++		

ANALYSE DES RESULTATS

-:-

Pour la commodité de lecture, nous avons adopté un système de marque par croix pour désigner les résultats obtenus lors de cette expérimentation clinique. Nous avons désigné par +++ les résultats très bons et bons, par + les résultats moyens et par 0 les résultats médiocres ou nuls.

Nous avons choisi comme tests d'appréciation des résultats, la diminution de la dyspnée, de la toux et de l'expectoration, essentiellement de cette dernière. Il existe deux méthodes pour apprécier l'expectoration d'un sujet, la première, la plus classique, consiste à recueillir toutes les expectorations dans un récipient gradué, vidé toutes les 24 heures ; l'autre, préconisée par E. RIST, est de demander au patient de compter le nombre de ses expectorations dans une journée, qu'il peut marquer chaque fois d'un signe sur une feuille de papier. Cette méthode a l'avantage d'éliminer les causes d'erreur représentées par l'adjonction salivaire dans le calcul du volume journalier. Cette pratique est intéressante de par la participation active qu'elle demande au malade ; nous n'avons malheureusement pas pu la pratiquer aussi souvent que nous l'aurions voulu en raison de l'inertie des sujets et avons recouru la plupart du temps à la méthode classique.

Nous avons considéré comme +++ les cas dans lesquels l'expectoration était ramenée à quelques crachats matinaux, c'est-à-dire inférieure à 10 cc ; + lorsque l'expectoration tout en persistant, était diminuée de plus de la moitié ; 0 lorsqu'aucune amélioration sensible n'apparaissait après 8 jours de traitement d'attaque.

L'analyse des résultats globaux nous donne :

37	+++	soit	74	p. cent
8	+	soit	16	p. cent
5	0	soit	10	p. cent

Les différentes catégories cliniques donnent des résultats divergents. C'est ainsi que dans la catégorie "Bronchite chronique + emphysème" nous avons obtenu sur 24 cas : 19 +++, soit 79 p.cent , 3 + soit 13 p. cent et 1 0 soit 5 p.cent, alors que dans les cas "Tuberculose pulmonaire + bronchite chronique" l'analyse des chiffres donne sur 10 cas : 4 +++ soit 40 p.cent, 3 + soit 30 p.cent et 3 0 soit 30 p.cent. Cette dernière catégorie donne donc des résultats beaucoup moins satisfaisants que la première.

De même les résultats obtenus varient avec le sexe.

Chez les hommes sur 38 cas, nous avons eu : 27 +++ soit 79 p.cent, 5 + soit 13 p.cent et 3 0 soit 8 p.cent. Par contre, chez les femmes, sur 12 cas, les chiffres donnent : 7 +++ soit 58 p.cent, 3 + soit 25 p.cent et 2 0 soit 17 p.cent. Là aussi, il semble que l'on puisse noter une divergence importante, les résultats obtenus étant plus concluants chez les hommes.

Si le tableau clinique et le sexe sont des facteurs non négligeables, il semble d'autre part que la conduite du traitement joue un rôle important dans les résultats. Les erreurs et les tâtonnements que nous avons commis au début de notre étude nous ont permis de penser que le traitement d'attaque devait être mené par voie parentérale ou pulmonaire (celle-ci semblant la plus efficace), les voies orale et rectale étant réservées au traitement d'entretien.

En traitement d'attaque, sur 50 cas nous avons utilisé 31 fois la voie parentérale (sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse) et 19 fois la voie pulmonaire. Les posologies pratiquées étaient de 2 ampoules par jour soit 40 mg. Nous avons parfois été amené à utiliser la voie pulmonaire sur des sujets résistant à la voie parentérale ; sur 5 cas, nous avons obtenu 2 résultats +++, 1 + et 2 0 ; par contre, les cas rebelles au traitement par aérosols, l'étaient également à la voie parentérale.

En traitement d'entretien, nous avons utilisé la voie orale seule, ou associée à la voie rectale ; nous n'avons pas tenté d'utiliser la voie rectale seule.

Là aussi, la pratique nous a appris à passer du traitement d'attaque au traitement d'entretien progressivement, en 2 à 3 jours, en commençant par remplacer une injection par des comprimés ou des suppositoires, puis 48 heures plus tard, la deuxième injection à son tour était remplacée. A effet égal, nous avons constaté que les différences de posologie entre la voie orale et la voie parentérale étaient assez importantes :

3 comprimés à 25 mg correspondant en général à 1 injection de 20 mg. La voie rectale semble légèrement plus active que la voie orale, 2 suppositoires correspondant à 3 comprimés, au même dosage.

Etude des effets

Les malades étudiés étant tous (sauf 3 cas) des pulmonaires chroniques, présentaient, en général, outre leur catarrhe bronchique, une dyspnée plus ou moins importante. C'est ainsi que nous avons été à même de constater une action double de la propyromazine. Une action sur la dyspnée apparaissant rapidement, en moins de 48 heures, vers l'amélioration, un tarissement de l'expectoration, plus lent à apparaître, 6-8 jours en moyenne.

Il semblerait que cet état de fait puisse être expliqué par les différentes propriétés de la propyromazine.

L'action sur la dyspnée, rapide, peut être imputable à l'activité bronchospasmodolytique de la propyromazine, l'effet sur l'expectoration étant le fait de l'action anti-sécrétoire du produit.

Cette action sur l'expectoration peut être parfois rapide lorsqu'elle s'exerce sur un terrain d'hypersécrétion aiguë, sans antécédents pulmonaires.

C'est ainsi que dans deux cas de coma barbiturique où l'encombrement bronchique était très important, nous avons obtenu un assèchement total des voies aériennes en moins de 24 heures en utilisant la voie intra-veineuse, à raison de deux injections

par jour.

Schéma thérapeutique et durée du traitement

A la fin de cette modeste étude on pourrait donc proposer le traitement suivant qui nous a semblé le plus efficace :

Traitement d'attaque : (en moyenne 6 à 8 jours)
2 injections par jour (S.C., I.M., I.V.) ou
2 aérosols.

Traitement d'entretien : qui doit remplacer progressivement le traitement d'attaque :

3 comprimés et 1 injection, puis 6 comprimés. Si l'on utilise la voie rectale, 2 suppositoires équivalent, comme effet, 3 comprimés.

Les doses sont progressivement diminuées et en trois semaines on arrive à une posologie de 3 comprimés par jour ou 1 comprimé et 1 suppositoire. Les tentatives que nous avons faites pour descendre plus bas nous ont permis de noter qu'à ce stade la période de l'année semblerait intervenir. Ceci nous amène à la durée du traitement. Notre étude clinique ayant porté sur 8 mois, nous avons été amené à instituer des traitements en automne, en hiver et au printemps.

C'est ainsi que nous avons constaté que, durant la période hivernale, il nous était impossible de descendre les doses d'entretien au-dessous de 3 comprimés par jour, sous peine de noter une légère remontée de l'expectoration. Par contre, au cours du printemps, nous avons pu diminuer la poso-

logie jusqu'à 1 suppositoire par jour et même arrêter tout traitement, sans qu'il y ait reprise du processus hypersécrétion-infection. Il semblerait donc nécessaire de maintenir chez ces malades chroniques, un traitement d'entretien durant toute la période froide.

Associations médicamenteuses

Nous avons, chaque fois que nous l'avons pu, supprimé toutes les thérapeutiques présentant une analogie d'action avec la propyromazine, ne conservant que celles qui étaient indispensables aux malades, telles que toni-cardiaques, diurétiques ou autres. Il semble cependant souhaitable d'utiliser, durant le traitement d'attaque, l'association propyromazine-antibiotiques. En effet, l'expectoration de ces malades est la plupart du temps muco-purulente. L'action de la propyromazine porte essentiellement sur la fraction muqueuse de cette expectoration, et très peu sur la partie purulente ; mais elle permet, de par l'assèchement même des voies respiratoires qu'elle provoque, une action des antibiotiques beaucoup plus efficace. Il semble donc souhaitable, dans les expectorations purulentes d'associer l'antibiothérapie au traitement par la propyromazine durant une période d'une dizaine de jours.

Incidents de traitement

Les contre-indications de la propyromazine sont classiques des dérivés atropiniques. Nous avons donc évité de l'employer sur des malades porteurs de lésions oculaires, en particulier de glaucome, ainsi que sur les

dysuriques. Par contre, nous l'avons très fréquemment utilisée chez les cardiaques (coeur pulmonaire chronique) sans noter le moindre trouble ; le pouls et la tension artérielle sont restés inchangés et l'électrocardiogramme pratiqué systématiquement n'a décelé aucune modification par rapport aux signes antérieurs.

Nous n'avons, au cours de cette étude, noté aucune manifestation oculaire. Nous n'avons constaté aucune manifestation cardiovasculaire, sauf une tachycardie transitoire qui dura une vingtaine de minutes sur deux malades chez lesquels nous avons utilisé la voie intra-veineuse.

Nous avons eu trois cas de troubles urinaires à type de dysurie apparus dans le début du traitement. Ces troubles ont totalement disparu par la suite.

Dans 19 cas, les malades se sont plaints de sécheresse de la bouche et de la langue, lors du traitement d'attaque. Cette sécheresse a disparu dès que nous sommes passé au traitement d'entretien par voie orale.

En résumé, les seules manifestations que nous avons notées sont apparues durant le traitement d'attaque. Nous n'avons pas constaté le moindre incident durant les traitements par voie orale ou rectale.

CONCLUSIONS

-:-

La propyromazine ou bromométhylate de pyrrolidinopropionyl-phénothiazine est un nouvel anti-spasmodique de synthèse de formule originale, puissant inhibiteur du spasme de la fibre musculaire lisse, par sa triple action musculotrope, parasymphaticolytique et ganglioplégique.

Son intérêt en broncho-pneumologie, et particulièrement dans les syndromes catarrhaux bronchiques, procède de ses deux actions bronchospasmodolytique et anti-sécrétoire; ces deux phénomènes pathologiques existant simultanément dans la plupart des cas. Son utilisation est ainsi particulièrement intéressante dans les cas cliniques présentant à la fois bronchite chronique et emphysème. Son action bronchospasmodolytique est très rapide lorsque le produit est administré par voie parentérale ou, mieux, sous forme d'aérosols. L'action anti-sécrétoire est un peu plus lente à apparaître, mais tout aussi constante.

Une autre des caractéristiques de la propyromazine est sa tolérance excellente qui ne s'accompagne d'aucun phénomène secondaire du type atropinique aux doses thérapeutiques même élevées. C'est ainsi que nous avons pu l'utiliser chez des sujets présen-

tant par ailleurs des états diabétiques, cirrhotiques, comitiaux et même plusieurs fois sur des insuffisants cardiaques. Les états cancéreux et tuberculeux ne sont pas une contre-indication puisque plusieurs de nos cas ont été précisément traités pour les désordres secondaires entraînés par ces affections. La large expérimentation clinique faite par ailleurs en gynécologie et en obstétrique n'a montré, chez la femme enceinte, aucun incident, tant pour la mère que pour le nouveau-né. Nous nous sommes toutefois abstenu d'utiliser le produit chez les sujets porteurs de glaucome ou présentant des troubles urinaires à type rétionnel.

Le produit est rendu très maniable par son index thérapeutique particulièrement favorable ; la marge entre la dose thérapeutique et la dose dangereuse est sans commune mesure avec celle de l'atropine, et c'est ainsi que nous avons pu traiter efficacement plusieurs sujets chez lesquels l'atropine avait dû être abandonnée en raison de phénomènes d'intolérance.

La posologie adoptée est de 50 à 200 mg par jour, par voie buccale ; la voie rectale courante est de 50 à 100 mg par jour. La voie parentérale est de 20 à 40 mg par jour. La voie pulmonaire, sous forme d'aérosols est de 20 à 40 mg par jour.

Cette dernière forme d'utilisation semble être la plus efficace puisqu'elle a réussi où la voie parentérale avait échoué. La voie buccale semble devoir être réservée aux traitements d'entretien.

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
Signé : H. BRICAIRE	Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- ALHOT (G.), BOISSON (J.) et BROUANT (J.F.)
Indications et résultats en gastro-entérologie d'un nouvel antispasmodique de synthèse.
Gaz. Méd. de France, n°11 - 10 juin 1962.
- AMEUILLE (P.), LEMOINE (J.M.) et BERTHET (E.)
Paradoxes de l'atelectasie pulmonaire massive. Sténose bronchique et bronchectasies sous-cavitaires des tuberculeux.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1945; n°61 - 290-291.
- AMEUILLE (P.), LEMOINE (J.M.) et DOS GHALI (J.)
Coefficient neuro-sécrétoire de l'expectoration.
B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris octobre 1941 n°28-29 - 738-741.
- AMEUILLE (P.), LEMOINE (J.M.) et FAUVET (J.)
La nouvelle pathologie bronchique.
J. Méd. Français 1946 - 29 - 154-160.
- AMEUILLE (P.), LEMOINE (J.M.), FAUVEY (J.) et PALEY (P.Y.)
Rétention bronchique.
Presse Méd. 12 av. 1947 - n°21 - 241-242.

- BEZANÇON (F.), AZOULAY (R.) et MARTIN (A.)
Formes cavitaires de la dilatation
bronchique.
Presse Méd. 1935 - n°43 - 1537-1540.

- BESANÇON (F.) et JOUG (I. de)
Bronchites et Catarrhes.
Presse Méd. 1922, n°93 - 1005.

- BOISSIER (J.R.), DUMONT (Cl.)
Effets spasmolytiques du bromure de
(Méthyl-1-Pyrrolidino-1) - 2 Propio-
nyl- 10 Phénothiazine (S.D.104 - 19)
au niveau des organes pelviens.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1963, CXXI
n°1 - 2.

- BOISSIER (J.R.), DUMONT (Cl.), GAUTIER (D.)
Effets de la propyromazine sur l'ap-
pareil respiratoire.
Thérapie 1962 XVII 1233-1244.

- BOISSIER (J.R.), DUMONT (Cl.) et MALEN (Ch.)
Etude pharmacologique du bromure de
(Méthyl-1 Pyrrolidino-1) - 2 Propio-
nyl) - 10 Phénothiazine (S.D. 104-19):
puissant spasmolytique de synthèse.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 1960,
CXXVIII n° 1 - 2.

- BOISSIER (J.R.), DUMONT (Cl.), PAGNY (J.)
et MALEN (Ch.)
Sur quelques actions de la propyro-
mazine au niveau du système nerveux
cérébro-spinal.
Thérapie 1962 - XVII - 463-475.

- BOISSIER (J.R.) et PAGNY (J.)
Action antitussive de quelques phéno-
thiazines.
Thérapie 1960 XV 97-102.

- BOISSIER (J.R.) et PAGNY (J.)
VIe Congrès International de Thérapeutique, Strasbourg, 1959.
Rapport des communications 145 - 165.
- CACHIN (M.), PERGOLA (F.) et BRUN (P.)
Premiers résultats en pathologie digestive d'un nouveau spasmolytique, le S.D. 104-19 (propyromazine).
Thérapie 1962 - 17 - n°4 - 667-673.
- CHAPTAL (J.), JEAN (R.), BOUNET (H.), JARRIGE (J.Cl.), MALLET (H.) et TITANT (R.)
Premiers essais d'un nouveau dérivé de la phénothiazine dans le traitement de l'asthme infantile. Etude clinique et spirométrique.
Société Française d'Allergie, séance du 19 juin 1962.
- CORSIN (L.)
Les tests ergométriques dans l'exploration fonctionnelle respiratoire du mineur de Charbon.
Thèse Méd. Lille 1962.
- DUBARRY (J.J.), TOURNERIE (J.), BERNARD (J.P.) et AUDIE (Y.)
Expérimentation clinique d'un nouvel antispasmodique de synthèse, le bromométhylate de alpha-pyrrolidinopropionyl-phénothiazine.
Sem. des Hôp. n°35 - 20 juin 1962, 2085-2087.
- DUMONT (Cl.), BOISSIER (J.R.), BESSIN (P.)
Localisation des effets spasmolytiques de la propyromazine au niveau des principaux sphincters.
Thérapie 1962 - XVII 699-711.

- FABRE (P.) et AISSAOUI (A.)
Intérêt du S.D. 104-19 dans la préparation de la bronchoscopie.
Limousin Médical n°40, mars 1962.

- FAUVET J.
Evolution de l'anatomie et de la physiologie pathologique des bronches.
S. Méd. Français - juin 1946 - 34 - n°6 - 148.

- FLEURY (P.)
Contribution à l'étude clinique et thérapeutique d'un nouveau spasmolytique, le bromométhylate de pyrrolidinopropionyl - phénothiazine.
Thèse Méd. Clermont-Ferrand 1962.

- GERNEZ-RIEUX (L.), VOISIN (C.), CORSIN (L.), JACOB (M.) et LEFEBVRE (J.)
Activité pyrrolidins - propionyl-phénothiazine (S.D. 104-19).
Lille Méd. 1962, VII, n°1 - 39-45.

- La BARRE (J.) et PLISNIER (H.)
VIe Congrès International de Thérapeutique - Strasbourg 1959 -
Rapport des communications 167-192.

- LAMY (M.), JAMMET (M.), LEMOINE (J.M.) et PALEY (P.)
Catarrhe bronchique segmentaire chez un enfant de huit ans.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1946 - n°62 - 298-299.

- ICHMANN (M.)
Résultats cliniques de l'utilisation d'un nouveau spasmolytique: la propyromazine.
Lyon Méd. n°48 - décembre 1962.

- LEMOINE (J.M.) et LEOBARDY (J. de)
La clinique des bronchites circonscrites.
Presse Méd. 1949, n°57 - 404-405.
- MESNARD (J.) et BRETAGNE (M.)
Intérêt de la propyromazine en anesthésiologie.
Communication présentée au XIIe Congrès Français d'Anesthésiologie, Montpellier, juillet 1962.
- MONGES (H.), LEGRE (M.) et GAUTHIER (A.P.)
Utilisation d'un nouvel anticholinergique en pathologie digestive et spécialement dans l'ulcère gastroduodénal.
Marseille médical n°8 - 1962.
- PALEY (P.)
La sécrétion trachéo-bronchique et sa pathologie.
Thèse Méd. Paris 1946 (Aulard,édit.).
- PLASSE (G.), GOIRAUD (R.), MARTIN-LAVAL(J.) et AYNIE (Y.)
Essais cliniques et obstétricaux d'un nouvel antispasmodique de synthèse : le Diaspasmyl.
Gaz. Méd. de France n°1 - 10.1.62.
- POINSO (R.), CAMATTE (R.), MARIANNI (R.) et POINSO (Y.)
Un nouvel antispasmodique de synthèse le S.F. 104-19 (à propos de 100 observations).
Gaz. Méd. de France n°18 - 25 septembre 1962.

- POLICARD (A.) et GALY (P.)
Les bronches - Structure et mécanisme à l'état normal et pathologique.
Paris 1945 - Masson (édit.)
- RENAULT (P.)
Etude anatomique des dilatations bronchiques.
Thèse Paris 1945 - Jouve (édit.)
- RIOT (E.), AMEUILLE (P.) et LEMOINE (J.M.)
Bronchites segmentaires.
Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1944, n°60 - 52-53.
- ROUTIER (J.), MARTIN (H.), Le CAM (J.), CERATI (Ph.) et STRULS (P.)
Prémédication avant explorations endobronchiques, réalisée uniquement par un spasmolytique de synthèse (Propyromazine).
Sem. des Hôp. n°57 - 20 octobre 1962.
- ROUX (P.) et CANIVET (J.)
Traitement des états spasmodiques, notamment digestifs par un nouveau spasmolytique de synthèse.
La Vie Médicale 25 mai M, T₄, 1962.
- TERRASSE (J.), MOINADE (S.), et FLEURY (P.)
Quelques résultats obtenus en clinique avec un nouvel antispasmodique: le S.D. 104-19 ou Bromométhylate de Pyrrolidino-propionyl - phénothiazine.
Revue de Médecine, n°19 - septembre 1962.

- THEODORIDES (M.)

Essai de bromométhylate de alpha -
pyrrolidinopropionyl - phénothiazine
(Diaspasmyl) en pédiatrie. A propos
de 40 cas observés.

J. de Méd. de Bordeaux et du S.O.
n°4 - avril 1962.

- THIERRY (St.), et BRETON (A.)

Bronchite fibrineuse et trouble de
la ventilation pulmonaire.

Sem. Hôp. Paris 1943 - n°29 - 134.

- TIFFENEAU (R.), TABART (J.) et BOUCHARDON

Influence des aérosols pharmacodyna-
miques broncho-moteurs et vaso-moteurs
sur la sécrétion bronchique.

Paris Méd. 1947 - 37 - n°29 -
341-345.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

